FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

N° 526

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean LAUGIER

né le 12 novembre 1935 à Lunéville (Mthe et Melle)

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ALLERGIE A LA PENICILLINE PAR UNE REACTION D'HEMAGGLUTINATION.

Président : Monsieur F. P. MERKLEN, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0012

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1966 POUR LE N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean LAUGIER

né le 12 novembre 1935 à Lunéville (Mthe et Melle)

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ALLERGIE A LA PENICILLINE PAR UNE REACTION D'HEMAGGLUTINATION.

Président : Monsieur F. P. MERKLEN, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS·Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR. . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR. . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie . . . . DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques . . . . DELARUE (J.)
Anesthésiologie . . . . BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie . . . . TOURNIER (P.)
Biochimie médicale . . . . JAYLE (M.-F.)
— . . . . POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports . . . . . . MALMEJAC (J.)
Biologie médicale . . . . FAUVERT (R.)
Biophysique médicale . . . . BUGNARD (L.)
— . . . . DOGNON (A.)
— . . . . DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale . . . . DENOIX (P.)
Chimie pathologique . . . . SCHAPIRA (G.)
Embryologie . . . . TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale . . . . LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . . . COURY (Ch.)
Histologie . . . . GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive . . . . BOYER (J.)
Médecine du Travail . . . . DESOILLE (H.)
Médecine légale . . . . DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie) . . . . . . FASQUELLE (R.)
Parasitologie . . . . BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale . . . . LAURENCE (G.)
— . . . . KUSS (R.)
— . . . . VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique . . . . N...
Pathologie expérimentale et comparée . . . . MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale . . . . LAROCHE (Cl.)
— . . . . BRICAIRE (H.)
— . . . . PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire . . . . TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales . . . . N...
Pharmacologie . . . . CHEYMOL (J.)
— . . . . LEVY (Mlle J.)
Physiologie . . . . BARGETON (D.)
— . . . . PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales . . . . LEPAGE (F.)
Radiologie médicale . . . . DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CABROL (Ch.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CABROL (Ch.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Bactériologie.	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale. . . .	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie.	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires.	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents,

Dont les sacrifices m'ont permis de faire ces longues études.

A ma femme,

A mon fils

A ma famille

A mes amis.

A Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

En le remerciant de nous avoir ouvert les portes de son laboratoire, et de nous avoir donné la possibilité de réaliser ce travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. VIALATTE.

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, en témoignage de mon attachement et en remerciement du bienveillant accueil qu'il m'a réservé dans son service des Enfants Malades et du précieux enseignement de la pédiatrie qu'il m'a donné.

A Monsieur le Professeur Agrégé Cl. MIKOL

Auquel nous exprimons notre reconnaissance pour la sollicitude et la grande patience avec laquelle il nous a guidé et conseillé tout au long de ce travail.

Avec mon affectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. GERBEAUX.

En témoignage de mon attachement et en reconnaissance de son enseignement et du bienveillant intérêt qu'il m'a toujours porté.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. PAUPE.

Avec ma gratitude pour son enseignement pédiatrique, et pour l'orientation sur la recherche qu'il m'a proposée.

A mes Maîtres dans l'Externat :

Monsieur le Docteur MIALARET

Monsieur le Docteur MOUSSOIR

Monsieur le Professeur Agrégé ROSSIER

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur CATHALA.

A mes Maîtres dans l'Internat :

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Monsieur le Docteur POUMAILLOUX

Monsieur le Professeur Agrégé GERBEAUX

Monsieur le Professeur Agrégé TARDIEU

Monsieur le Professeur Agrégé VIALATTE

Monsieur le Professeur LAMY

Monsieur le Professeur Agrégé ROSSIER

Monsieur le Professeur THIEFFRY

Monsieur le Professeur Agrégé FREZAL

Monsieur le Docteur JOB

Monsieur le Docteur JAMMET

Monsieur le Docteur COUVREUR

A mes Maîtres de Pathologie Expérimentale :

Monsieur le Professeur J. LOEPER

Monsieur le Professeur Agrégé P. BERTHAUX

Monsieur le Professeur Agrégé J. PAUPE

Monsieur le Professeur Agrégé F. COTTENOT

Monsieur le Professeur Agrégé M. RENOUX

Monsieur le Professeur Agrégé VARGON

Monsieur le Professeur Agrégé MAURAT

A mes Collègues du laboratoire et plus particulièrement :

Aux Docteurs LAFARGE

Melle. M.F. MERKLEN

Melle. A. DEVILLE CHABROLLE.

Si les accidents ont été rares dans les débuts de la pénicillinothérapie, ils vont actuellement en se multipliant tandis que croît la consommation mondiale de pénicilline : ainsi parmi les antibiotiques la pénicilline est le plus grand responsable des réactions allergiques médicamenteuses.

Différentes grandes enquêtes ont tenté d'évaluer leur fréquence selon de WECK la fréquence des réactions pénicillinées dans une population normale est située entre 1 et 2 %. D'après une enquête de WELCH portant sur trois ans et s'adressant à 1637 médecins américains, ne précisant d'ailleurs pas le nombre de traitements, sont rapportés 1616 accidents dont 1608 peuvent être rattachés à l'allergie; parmi ceux-ci sont notés 793 chocs anaphylactiques dont 72 mortels (sur 74 morts dus à l'emploi des antibiotiques). Ces chiffres suffisent à expliquer l'importance des travaux consacrés à l'allergie à la pénicilline et à la recherche de tests permettant de la détecter.

Deux grands types d'examens sont possibles :

- in vivo, représentés par toute la batterie des tests cutanés : cuti et intra dermo réaction à la pénicilline et surtout à ses principaux métabolites.

- in vitro représentés par les tests d'hémagglutination recherchant dans le sérum des malades la présence d'anticorps circulants, méthode évidemment dénuée de tout risque mais dont la valeur doit être discutée : c'est ce que tente de faire ce travail.

ACCIDENTS A LA PENICILLINE :

Les types cliniques des accidents à la pénicilline sont certes bien connus, mais il faut néanmoins souligner l'importance de l'interrogatoire cherchant à préciser :

- d'une part, l'allure clinique de l'incident et ses circonstances exactes d'apparition malgré la difficulté si fréquente d'obtenir des réponses précises.

- d'autre part, l'existence d'accidents antérieurs similaires et la notion d'injections antérieures sensibilisantes : Celles-ci ne sont d'ailleurs pas

toujours retrouvées, ce qui ne doit pas étonner, étant donné le nombre de médications contenant de la pénicilline, même à doses assez faibles mais toujours éventuellement sensibilisantes : pommades, gouttes nasales, vaccin antipoliomyélitique SALK et LEPINE; l'alimentation en apporte à doses minimes mais répétées : pour ZIMMERMAN 11 % des vaches américaines donnent du lait contenant des doses notables de pénicilline. Enfin certains ont voulu faire jouer un rôle sensibilisant aux mycoses cutanées.

Sera aussi précisé le mode d'ingestion du médicament, ceci pour souligner qu'un accident est possible quel que soit ce mode d'administration et qu'il existe des observations de choc anaphylactique après la mise en place d'un seul suppositoire à la pénicilline.

Le choc anaphylactique est très stéréotypé, annoncé par angoisse, vives douleurs abdominales, céphalées, très vite s'installe un collapsus grave avec pouls petit, tension imprenable, pâleur, sueurs, cyanose des extrémités. Ce tableau de collapsus se complète souvent d'une note hémorragique : vomissements et diarrhées sanglantes qui s'extériorisent dans les heures qui suivent si le malade survit.

L'urticaire généralisée survenant quelques minutes ou quelques heures après la prise du médicament est l'incident le plus fréquent. Urticaire très variable dans son importance et d'une heure à l'autre : aréoles saillantes de coloration rosâtre qui bientôt pâlissent, s'effacent et disparaissent sans laisser de trace.

L'oedème de QUINCKE, avec ou sans participation digestive ou cérébrale, compliqué ou non d'oedème de la glotte qui en font toute la gravité, constitue avec le choc anaphylactique, l'urticaire précoce et la crise d'asthme (telle qu'on peut la rencontrer après un aérosol à la pénicilline), les manifestations allergiques les plus typiques de type immédiat, et doivent être liés à la présence d'anticorps circulants.

De pathogénie beaucoup plus discutable sont les autres types d'incidents :

- urticaire survenant après plusieurs jours de traitement, s'accompagnant souvent de fièvre, de manifestations algiques et articulaires et d'adénopathies caractérisant la maladie sérique :

- éruptions érythémateuses, morbiliformes, scarlatiniformes ou érythémato-papuleuse prenant parfois l'aspect d'un érythème polymorphe voire d'un purpura allergique.

Il s'agit ici de manifestations très probablement allergiques où la présence d'anticorps circulants bien souvent ne peut être affirmée et où une hypersensibilité de type différé peut se discuter.

Restent encore des manifestations variées dont la nature allergique a été envisagée : éosinophilies, affections vasculaires (angéites) voire périartérite noueuse.

Ainsi, en dehors des grands types d'accidents d'hypersensibilité immédiate bien définis dans leur aspect et dans leur date d'apparition, existent de nombreux incidents dont l'étiologie allergique reste à prouver fermement.

Tout à fait à part est l'allergie tissulaire de contact : Généralement après 4 à 5 jours d'applications locales, apparaît parfois un érythème passager, le plus souvent un eczéma prurigineux et suintant généralement localisé, durant une semaine environ parfois généralisé, prenant même éventuellement l'aspect d'une erythrodermie.Sont à rapprocher de ces accidents,par application d'une pommade, les accidents professionnels lors de la préparation ou de la manipulation de l'antibiotique.

BASES IMMUNOCHIMIQUES DE L'ALLERGIE A LA PENICILLINE

Depuis les travaux de LANDSTEINER a pu être établie une théorie cohérente du mécanisme immunochimique de l'allergie immédiate (c'est-à-dire dépendant d'anticorps circulants) vis-à-vis des corps chimiques simples ou des substances à poids moléculaires peu élevé.

La formation d'anticorps circulants spécifiques pour un groupe chimique ou une molécule déterminée requiert un certain nombre de conditions.

ANTIGENE

1 - Cette substance non protéique ou haptène ne suscite de formation d'anticorps circulants que lorsqu'elle est liée à une protéine pour former

ainsi un antigène complet ou conjugué. Mais cette liaison doit être stable (type liaisons amide, disulfure) car une liaison labile ne semble pas pouvoir donner naissance à des conjuguées efficaces.

2 - L'haptène, une fois lié, doit avoir une structure telle qu'il puisse susciter la formation d'anticorps : il doit se comporter comme un déterminant antigénique.

3 - Le support, qu'il s'agisse de protéines ou de polypeptides, doit avoir une taille suffisante, un poids moléculaire minimal supérieur à 5000 ou 10.000.

4 - L'efficacité d'un conjugué dépendra aussi du nombre de déterminants antigéniques fixés par la molécule support, l'antigénicité semblant proportionnelle à l'étendue des substitutions opérées sur la protéine support.

Les conséquences apparentes d'une réaction entre déterminant antigénique et anticorps homologue seront différentes selon le nombre de déterminants antigéniques liés au support, mais aussi selon la nature de l'anticorps formé.

ANTICORPS :

Il est généralement reconnu actuellement que les anticorps formés par les animaux d'expérience et spécifiques pour un déterminant antigénique sont bivalents; c'est-à-dire qu'ils ont deux sites moléculaires susceptibles de fixer chacun un déterminant antigénique.

La démonstration d'une telle caractéristique fonctionnelle des anticorps circulants repose sur des arguments d'ordre cinétique, sur l'analyse par ultracentrifugation du complexe antigène-anticorps, sur la dégradation chimique et enzymatique d'anticorps purs isolés.

REACTION ANTIGENE-ANTICORPS

Quelles que soient les conséquences apparentes in vitro (précipitation, hémagglutination) et in vivo (choc anaphylactique, urticaire), le phénomène essentiel est la liaison entre l'antigène et une des deux régions complémentaires de l'anticorps. Cenpendant, pour qu'un agregat soit visible, il est nécessaire qu'entre en jeu un support de dimension suffisante pour lier plusieurs déterminants antigéniques.

Lorsque les conditions de concentration et de proportion optimales sont remplies, la formation d'agrégats se traduira in vitro par une précipitation, ou par une hémagglutination en cas de globules rouges sensibilisés.

Par contre la réaction entre anticorps bivalent et haptène unifonctionnel ne peut donner d'agrégat. Bien plus, l'anticorps mis en présence d'un mélange d'haptènes unifonctionnels (ces derniers en excès) puis d'antigènes plurifonctionnels sera en quelque sorte bloqué et ne pourra donner d'agrégats traduisant ainsi une inhibition spécifique de la réaction.

Pour DE WECK la même formation d'agrégats semblerait requise in vivo pour le déclenchement de manifestations allergiques de type immédiat, agrégat qui n'est une étape conduisant par suite des réactions biochimiques (activation enzymatique, libération d'histamine ou autres substances) à la manifestation allergique clinique.

APPLICATION AUX MEDICAMENTS

La structure chimique des déterminants antigéniques responsables de manifestations allergiques de type immédiat n'est que peu ou pas connue, et l'étude expérimentale des anticorps circulants n'est pas aussi avancée chez l'homme que chez les animaux.

Néanmoins la plupart des faits expérimentaux observés chez l'homme avec des antigènes de structure chimique établie (Ex. 2.4. dinitrochlorobenzène) sont compatibles avec la théorie classique.

C'est ainsi que les médicaments susceptibles de déclencher la formation d'anticorps devraient se lier de manière stable in vivo aux protéines. Or ce n'est pas le cas pour la plupart des médications et notamment la pénicilline. Une liaison reversible ne peut être en cause, car le nombre de réactions allergiques rencontrées serait beaucoup plus élevé qu'en pratique. Néanmoins le médicament pourrait se transformer en une métabolite qui possèderait un groupe réactif et formerait des conjugués stables.

Le médicament serait bien en cause mais par contre le déterminant antigénique spécifique de la réaction pourrait être de structure chimique plus ou moins différente.

MECANISME IMMUNOLOGIQUE DE L'ALLERGIE A LA PENICILLINE

La pénicilline est une substance relativement instable en solution aqueuse, même à pH neutre.

C'est dire que tous les travaux de ces dix dernières années ont porté sur des différents métabolites cherchant à démontrer :

- que ce métabolite de la pénicilline formait un composé stable avec les protéines,

- que ce conjugué déterminait bien la formation d'anticorps

- enfin et surtout que l'administration de la pénicilline déterminait aussi la formation de ces mêmes anticorps.

A - L'ACIDE PENICILLENIQUE

Constitue un réarrangement moléculaire de la pénicilline comportant un noyau oxazolone à la place du noyau bêta lactame, et l'ouverture du noyau thiazolidine avec apparition d'un groupe sulfhydryle.

La conversion en acide pénicillénique survient dès que la pénicilline est en solution aqueuse, le taux de conversion dépendant du pH et de la température (116). C'est ainsi qu'une solution de pénicilline G à la concentration de 300.000 U/cc développe 1,2 mg d'acide pénicillénique à pH 7,4 et à 37° C en 24 h., soit 0,64 %. Ce taux de conversion est négligeable quant à l'activité antibiotique de la solution (l'acide pénicillénique n'en a pas comme tous les dérivés ne comportant pas de noyau bêta lactame) mais peut avoir une réelle valeur antigénique.

De plus DE WECK a noté que la plupart des pénicillines cristallines en poudre sèche contiennent déjà des traces d'acide pénicillénique. Il est donc probable que les sujets traités par la pénicilline sont exposés à des quantités variables d'acide pénicillénique, d'autant plus que l'acide pénicillénique est lui même très instable et se dégrade rapidement en acide pénillique en milieu acide et en acide pénicilloïque en milieu neutre ou alcalin.

De par sa structure chimique l'acide pénicillénique peut réagir avec les protéines de deux manières :

1 - Le groupe sulfhydryle peut réagir avec les groupes sulfhydryles des protéines pour fixer sur celles-ci un résidu pénicillénate.

2 - Le noyau oxazolone fortement réactif réagit avec des groupes amines des protéines fixant ainsi par liaison amide un résidu pénicilloyle.

On a pu démontrer que ces réactions se déroulent effectivement in vitro avec des protéines.

A pH 7,4 la fixation du groupe pénicilloyle prédomine sur celle du pénicillénate ce qui n'est pas le cas à pH plus élevé

D'autres composés ont pu être retrouvés selon les circonstances : présence d'ions métalliques (Hg, Cu), milieu alcalin.

Reste à étudier le rôle immunologique de ces divers déterminants.

a - <u>Groupe pénicilloyl-amide</u>

1/ - L'injection au lapin ou au cobaye de conjugués protéiques chargés de groupe pénicilloyle suscite la formation d'anticorps spécifiques, anticorps démontrables par précipitation directe ou anaphylaxie cutanée passive (85) comme par hémagglutination avec des érythrocytes chargés en groupe pénicilloyle (117).

2/ - Ces anticorps sont spécifiques : ce fait est confirmé par les réactions d'inhibition des diverses réactions obtenues avec des haptènes ayant une telle structure et ce à de très faibles concentrations.

3/ - Des anticorps de spécificité identique (anti-pénicilloyle) ont été retrouvés chez le lapin immunisé avec de la pénicilline (63) et chez les individus allergiques à la pénicilline, anticorps mis en évidence soit par hémagglutination ou anaphylaxie cutanée passive soit par des réactions cutanées spécifiques par des conjugués protéiniques type pénicilloyl-polylysine (86).

Ces résultats témoignent tant chez l'animal que chez l'homme du rôle essentiel que jouent dans l'allergie à la pénicilline les anticorps anti-pénicilloyle.

b - <u>Groupe pénicillénate</u>

Le groupe pénicillénate est un déterminant antigénique puissant.

Il suscite chez le lapin et le cobaye une abondante formation d'anticorps dont la spécificité est démontrée par l'inhibition qu'exercent les haptènes unifonctionnels de structure pénicillénate sur les réactions de précipitation, hémagglutination, anaphylaxie cutanée passive.

Le groupe pénicilloyle et pénicillénate sont de structure trop éloignée pour donner lieu à des réactions croisées ; lorsque les anticorps sont suscités et détectés par des conjugués portant exclusivement l'un ou l'autre groupe il n'y a pas de réactions croisées (85). Si par contre les conjugués utilisés sont contaminés et portent en même temps les deux groupes on notera naturellement des réactions croisées.

La démonstration d'anticorps anti-pénicillénate nécessitera donc l'utilisation de réactifs non contaminés par des groupes pénicilloyle car les anticorps anti-pénicilloyle sont régulièrement rencontrés chez les animaux immunisés (117-63) et fréquemment chez les individus allergiques à la pénicilline (86).

Les expériences faites soit chez l'animal (117) soit chez l'homme (86) rendent très vraisemblables la présence d'anticorps anti-pénicillénate. Il paraît clair toutefois que les anticorps anti-pénicillénate jouent un rôle moins important que les anticorps anti-penicilloyle : on ne retrouve ces anticorps que chez 50 % des individus ayant des anticorps antipénicilloyle ceci confirment les résultats expérimentaux : à pH neutre lors de la réaction acide pénicillénique-protéine, la fixation de groupes penicilloyle prédomine largement sur celle des groupes pénicillénate.

c - Groupe pénamaldyle, pénaldyle et structures mixtes.

Les structures protéiniques préparées in vitro à partir de l'acide pénicillénique, qu'elles soient à prédominance pénicilloyle ou pénicillénate, sont toujours fortement contaminés par des groupes pénamaldyle, pénaldyle. Si leur antigénicité n'a pas été encore étudiée expérimentalement de façon rigoureuse, néanmoins le groupe pénamaldyle ne semble pas avoir ou peu d'activité antigénique (117).

. Par contre le groupe penaldyle pourrait jouer un rôle de déterminant antigénique, bien qu'il s'agisse plus probablement de réactions croiséesavec les structures pénicilloyles.

B - ACIDE PENILLIQUE

Produit de dégradation de la pénicilline et de l'acide pénicillénique en milieu acide, in vitro, il n'a pas été mis en évidence in vivo mais il y existe peut être d'autant que des traces peuvent être présentes dans la pénicilline cristallisée.

DE WECK a montré que ce métabolite était immunologiquement inerte (116-117).

C - ACIDE PENICILLOIQUE

Si quantitativement il est sûrement le principal produit de dégradation de la pénicilline in vitro comme in vivo, il ne semble pas, de par sa structure chimique, former des conjugués protéiniques stables. Par contre il agit comme inhibiteur des anticorps anti-pénicilloyle mais c'est un inhibiteur très faible.

D - D'autres dérivés, acides pénilloïque, pénamaldique penaldique et la pénicillamine n'ont pas encore été étudiés ou n'ont pas d'activité antigénique.

E - ACIDE 6-AMINOPENICILLANIQUE (6 APA)

De part sa structure, il ne devrait pas réagir avec les protéines et in vitro il ne semble pas fixer des déterminants antigéniques sur les érythrocytes. Pourtant c'est un allergène très puissant pour l'animal. L'injection de l'acide 6-aminopénicillanique suscite l'apparition d'anticorps spécifiques pour les déterminants pénicilloyle et aussi pénicillénate. Par contre ces anticorps n'ont pas de spécificité pour la structure amino-pénicillanique elle-même. Celle-ci ne forme donc d'antigène complet que par la liaison sous forme de groupes pénicilloyle et pénicillénate. Le mécanisme exact de cette transformation n'est que supposé mais elle ne passe pas par l'acide pénicillénique (l'acide 6-aminopénicillanique ne peut se convertir ainsi)

En conclusion on avait pu montrer (86) que dans le cas de la benzylpénicilline ou pénicilline G, il n'y avait fixation de déterminants antigéniques

qu'après conversion préalable en acide pénicillénique. La fixation de tels résidus sur les protéines est favorisée par l'incubation en milieu acide, conditions permettant l'apparition de l'acide pénicillénique. Les hématies ainsi préparées sont agglutinées en présence d'anticorps anti-pénicilloyle et anti-pénicillénate. Pour obtenir des agglutinations équivalentes, il suffit d'incuber les hématies avec une quantité d'acide pénicillénique 50 fois moindre à la quantité nécessaire de pénicilline.

Il est donc bien tentant d'attribuer à l'acide pénicillénique la responsabilité de l'allergie à la pénicilline. La conversion de la pénicilline en acide pénicillénique fournirait l'haptène réactif susceptible de fixer sur les protéines des groupes antigéniques (essentiellement pénicilloyle).

Par contre cette explication n'est pas suffisante pour d'autres pénicilline qui ont un taux très bas de dégradation en acide pénicillénique à pH neutre. Elle l'est encore moins pour ce métabolite qu'est l' acide 6-aminopénicillanique non métabolisable en acide pénicillénique, in vitro du moins. DE WECK a pu montrer que in vitro à pH alcalin (10-11) des pénicillines variées fixaient un nombre presque identique, mais important, de groupe pénicilloyle sur des protéines, et ce bien que toutes ces pénicillines aient des taux très variables de dégradation en acide pénicillénique.

Même la benzylpénicilline forme des conjugués à des taux tels que l'acide pénicillénique ne semble pas en cause.

C'est dire que l'on évoque un autre mécanisme d'activation du noyau bêta lactame et sa liaison directe avec les protéines sans l'intermédiaire de l'acide pénicillénique.

De toutes façons il est difficile de savoir in vivo quelle est l'importance respective de ces deux phénomènes, d'autant que des observations exceptionnelles mais capitales ont parlé d'hypersensibilité aux autres déterminants (pénicilline, pénicillamine, pénamaldyle) en l'absence d'hypersensibilité au pénicilloyle (110-104).

ROLE DE LA CHAINE LATERALE

L'isolement par BATCHELOR en 1958, de l'acide 6-amino-pénicillanique, noyau commun des pénicillines et sa production à l'échelle industrielle

par hydrolyse enzymatique de la pénicilline G à l'aide de la pénicilline-amidase secrétée par de nombreux germes, allait permettre, par l'addition de nouvelles chaînes latérales, d'obtenir des composés nouveaux. Leur intérêt réside soit dans leur stabilité en milieu acide (d'où prise par voie orale), soit dans leur résistance à la pénicillinase. Cependant cette chaîne latérale ne semble pas jouer de rôle dans la spécificité des anticorps, mais elle pourrait jouer un rôle dans la stabilité de la pénicilline, dans le taux de dégradation en ses dérivés, bien que l'antigénécité de ces pénicillins ne corresponde pas au taux de dégradation en acide pénicillénique mesuré in vitro.

DE WECK a étudié in vitro la conjugaison de différentes protéines avec les radicaux pénicilloyles provenant de dix pénicillines différentes dans des conditions de pH et de température variables. Tous ces conjugués furent trouvés antigéniques, mais à des degrés variables.

C'est ainsi que la benzylpénicilline, la phénoxyméthylpénicilline; l'acide 6-amino-pénicillanique sont antigéniques. Le sont moins la phénoxy-éthyl-pénicilline, la diméthoxyphényl-pénicilline, le phénoxypropyl-pénicilline, l'alpha-phénoxybenzyl-pénicilline, le 5-méthyl, 3-phényl, 4-isoxazolyl-pénicilline.

PARKER et THIEL (89) ont montré avec des tests cutanés préparés à partir de différentes pénicillines que les résultats étaient très variables d'un sujet à l'autre.

En fait aucune conclusion ne peut encore être tirée pour l'homme. Cependant des réactions allergiques ont été rapportées avec toutes les pénicillines et l'administration d'une pénicilline donnée chez un patient déjà sensibilisé par une autre pénicilline se traduira souvent par une manifestation allergique analogue.

oOo

TECHNIQUE DE LA REACTION

La technique employée est celle proposée par DE WECK, (124) avec quelques variantes portant sur la nature et le taux de pénicilline utilisés.

1 - Sensibilisation des hématies

Des hématies humaines ORh+ prélevées le jour même sont lavées trois fois avec un tampon phosphate 0,01M, pH 7,4 puis sont mises en suspension à 10 % dans ce même tampon phosphate. Elles sont ensuite mises en contact avec de la pénicilline G : à la suspension d'hématies (2cc) sont ajoutés successivement le tampon barbital 0,1M, pH9 (1cc) et le benzylpénicillinate de sodium (2cc d'une solution à 150 mg/cc, soit 250.000 u/cc de pénicilline G).

Les solutions sont mises à incuber à 37 ° (pendant une heure puis lavées deux fois avec le tampon phosphate et remises en suspension à 5 % dans ce même tampon.

2 - Dilution du sérum

Le sérum, préalablement chauffé pendant 30 minutes à 56° C, est utilisé à 7 dilutions croissantes en tampon phosphate, en commençant par une dilution au quart et en continuant par dédoublements successifs jusqu'à 1/256.

3 - Réaction

Dans chaque tube à hémolyse contenant 0,5cc de dilution de sérum, est versée une goutte normale de suspension d'hématies sensibilisées (0,05 cc); après agitation manuelle douce, les tubes sont laissés à incuber pendant 18 heures à la température du laboratoire. La lecture est faite directement et au miroir concave.

Sont considérés comme positifs les tubes où existent des agglutinats d'hématies.

Sera considéré comme valable une réaction positive dès la dilution au 1/4.

4 - Systématiquement à la série des dilutions des sérums étudiés sont ajoutées deux séries témoins, l'une positive, l'autre négative. De plus est préparée une dilution du sérum étudié qui sera mise en contact d'hématies non sensibilisées.

5 - Pour quatre sérums, l'agglutination a été répétée pour vérifier la fidélité de la réaction, en utilisant plusieurs échantillons d'un même sérum conservé à - 20° C.

	14/12/65	12/1/66	8/2/66
CRE	1/256	1/256	1/256
BAI	1/64	1/64	1/32
BUR	1/32	1/32	1/32
LEM	1/256	1/128	1/128

SUJETS ETUDIES

Les sérums de 66 sujets ont été étudiés au moyen de cette réaction d'hémagglutination : 29 sujets pour lesquels des arguments cliniques ou des réactions cutanées permettaient le diagnostic d'allergie à la pénicilline; 5 sujets pour lesquels ce diagnostic pouvait se discuter; 32 témoins n'ayant apparemment pas fait d'accident à la pénicilline.

Les 29 malades atteints d'allergie à la pénicilline étaient des enfants suivis à la consultation de médecine de l'hôpital des Enfants-malades (7 malades) et des adultes généralement suivis au pavillon Brocq de l'hôpital Saint Louis (22 malades).

Tous les prélèvements sauf trois (BOI, GIR, RAT) ont été faits précocement, c'est-à-dire dans les jours qui ont suivi les symptômes cliniques. Dans certains cas les observations ont été complétées par l'étude des tests cutanés (cuti et IDR à la pénicilline et à la pénicilloyl-polylysine) et par l'étude des réactions à l'histamine-latex selon la technique de MERKLEN, MIKOL et RENOUX.

Les malades ont pu être répartis en six catégories : choc anaphylactique (3 malades), urticaire (9 malades), oedème de QUINCKE (5 malades), asthme (3 malades), érythèmes (6 malades) eczémas (3 malades).

Les 5 malades pour lesquels une allergie à la pénicilline ne pouvait être affirmée avec certitude se répartissent en un érythème (PER), un purpura (PEL), trois eczémas (SOU, GOU, GAB).

RESULTATS

Globalement 13 sérums sur les 29 malades allergiques à la pénicilline ont été positifs à des titres compris entre 1/4 et 1/256 (tableau III). En groupant les sujets qui ont fait des accidents d'hypersensibilité immédiate (choc anaphylactique, urticaire, odème de QUINCKE, crise d'asthme), sont retrouvés 12 cas d'hémagglutination positive sur 20 observations.

BLA - 38 ans - choc anaphylactique survenu immédiatement après injection de pénicilline G.

Hémagglutination = 0 sur deux prélèvements faits à 8 jours d'intervalle.

GHI - 52 ans - choc anaphylactique avec perte de connaissance et rash généralisé.

Cuti à la pénicilline = 0 — IDR pénicilline +

Hémaggultination = 0 — Histamine - latex = 0

RID - 3 ans - Choc anaphylactique au huitième jour du traitement à la pénicilline

IDR à la pénicilloyl-polylysine (PPL) +

Hémagglutination = 0 — Histamine-latex=0

CHA - 61 ans - urticaire au deuxième jour d'un traitement pour dermo-épidermite des jambes : accidents antérieurs identiques.

Hémagglutination + 1/4 Histamine-latex + 1/160

CRE - 6 ans - urticaire après injection de benzathine-pénicilline (Extencilline) chez un enfant traité pour maladie de Bouillaud.

IDR à la PPL +

Hémagglutination + 1/256 Histamine-latex = 0

FIN- 41 ans - urticaire généralisée, au septième jours d'un traitement pour syphilis sérologique.

Cuti à la pénicilline et à la PPL : Négatives

Hémagglutination + 1/16 Histamine-latex + 1/320

MAR - 25 ans - urticaire généralisée après 12 millions de pénicillineèprocaine-monostéarate d'aluminium (flocilline)pour syphilis primaire.

Hémagglutination + 1/4 Histamine-latex + 1/160

ROO - 27 ans - urticaire géante avec oedème des chevilles, apparue à la septième injection de Flocilline.

IDR à la PPL +

Hémagglutination + 1/32 Histamine-latex + 1/80

BAI - 8 ans - urticaire généralisés aussitot après injection d'Extencillin en disparaissant après prise de polaramine. Pas de nouvelle éruption avec la reprise du traitement

IDR à la PPL +

Hémagglutination + 1/64

RAT - 10 ans - urticaire avec oedème de la lèvre supérieure après pénicilline.

IDR à la PPL +

Hémagglutination = 0 mais prélèvement tardif Histamine-latex = 0

BUZ - 38 ans - urticaire au douzième jours d'un traitement pour ulcère de jambe avec dermo-épidermite

IDR à la pénicilline et à la PPL ++

Hémagglutination = 0 Histamine-latex = 0

GAY - 27 ans - urticaire au dixième jour d'un traitement de Flocilline pour syphilis secondaire.

Hémagglutination = 0 Histamine-latex + 1/320

BED - 13 ans - oedème de QUINCKE après injection de pénicilline; antérieurement oedème après la prise d'aspirine

Test cutanés positifs à la PPL et à l'aspirine

Hémagglutination + 1/4 Histamine-latex = 0

BOI - 42 ans - oedème de QUINCKE après injection de pénicilline il y a 4 ans, aucun accident depuis mais n'a jamais plus reçu de pénicilline.

Hémagglutination + 1/4 Histamine-latex = 0

CHE - 35 ans - urticaire immédiat après injection, suivi d'oedème de QUINCKE

Hémagglutination + 1/4 Histamine latex = 0

PIS - 37 ans - oedème de QUINCKE du visage avec érythème du thorax survenu une heure après l'injection de pénicilline G

Hémagglutination = 0

CHU - 46 ans - oedème de QUINCKE au huitième jour d'un traitement de Flocilline pour syphilis primaire

Cuti à la pénicilline = 0 Cuti à la PPL +

Hémagglutination + 1/32

BUT - 38 ans - prurit des mains et du menton à la quatrième injection de Flocilline pour syphilis secondaire, crise d'asthme à la sixième injection.

Cuti à la pénicilline et à la PPL ++ avec oedème du bras

Hémagglutination + 1/32 Histamine-latex + 1/640

DAY - 2 ans - bronchite asthmatiforme au huitième jour du traitement pénicilliné

IDR à la PPL = 0

Hémagglutination + 1/4 Histamine-latex + 1/80

PAI - 6 ans - toux apparue après rappel polio, avec écoulement nasal important, amélioration avec la Polaramine. Aucun incident lors de la deuxième injection.

IDR à la PPL +

Hémagglutination = 0 Histamine-latex + 1/160

L'allure clinique pour neuf autres observations évoquait moins certainement une allergie humorale et même, dans certains cas, permettait d'envisager une allergie tissulaire. Une seule fois l'hémagglutination fut positive (Tableau IV).

COP - 28 ans - érythème morbiliforme au troisième jour du traitement par pénicilline G pour syphilis secondaire

Hémagglutination = 0 Histamine-latex + 1/320

OUK - 45 ans - érythème en plaques sur l'abdomen et les membres inférieurs au dixième jour du traitement de pénicilline G chez un cirrhotique fébrile

Hémagglutination = 0 Histamine-latex + 1/640

LEM - 47 ans - érythème généralisé survenu immédiatement après injection de pénicilline; incident semblable en 1961

Hémagglutination + 1/32 Histamine-latex + 1/160

BEA - 2 ans - exanthème après injection de pénicilline et de colimycine

IDR à la pénicilline = 0, à la PPL +

Hémagglutination = 0 Histamine-latex + 1/160

GIR - 51 ans - exanthème de l'abdomen apparu à la quatrième injection de Flocilline

Hémagglutination = 0 (prélèvement tardif)

Histamine-latex = + 1/640

ETI - 63 ans - érythème diffus au onzième jour d'un traitement à la pénicilline, colimycine pour dermo-épidermite

Hémagglutination = 0

BLE - 20 ans - eczéma vésiculeux du dos, des mains lors de manipulations de pénicilline

Hémagglutination = 0 Histamine-latex = 0

THO - 56 ans - eczéma à la suite de la deuxième injection de pénicilline pour dermo-épidermite de jambes

IDR à la pénicilline +

Hémagglutination = 0 Histamine-latex = + 1/640

CAU - 33 ans - dermo-épidermite de jambe ayant fait en 1959 un eczéma après application de pommade à la pénicilline

Hémagglutination = 0

Cinq observations étaient très discutables.

PER - 4 ans - érythème de la face après un comprimé d'Oracilline

IDR à la PPL : douteux

Hémagglutination = 0 Histamine-latex = 0

GOU - 33 ans - prurit et érythème trente minutes après l'injection de benzathine-pénicilline, suivis d'un eczéma persistant depuis un an

IDR à la PPL = 0 — Epidermo-réactions positives à l'Ajax et au bichromate

Hémagglutination = 0 — Histamine-latex = 0

SOU - 32 ans eczéma aigu du visage après pommades à la pénicilline et à la spiramycine

Epidermo-réaction à la spiramycine +++ mais négative à la pénicilline :

Hémagglutination = 0 — Histamine-latex + 1/640

GAB - 25 ans - eczéma du dos,des mains chez une aide-soignante

Hémagglutination + 1/8

PEL - 30 ans - purpura papulo-vésiculeux des membres inférieurs après traitement avec pénicilline, solnicol, colimycine

Cuti à la pénicilline et à la PPL : négatives

Hémagglutination = 0 — Histamine-latex = 0

Les 32 autres sérums provenaient de malades divers ayant une affection quelconque sans rapport avec l'intolérance à la pénicilline : il d'agissait de 14 eczémas, 10 asthmes, 3 dermo-épidermites, 3 urticaires, 1 pemphigus séborrhéique, 1 maladie de Durhing-Brocq. Un seul sérum sur 32 a été positif au 1/8 : il provenait d'un enfant de 4 ans (KUH) qui avait auparavant été traité par péncilline.

oOo

DISCUSSION

Ainsi la réaction d'hémagglutination a été négative dans les trois cas de choc anaphylactique ; l'explication pourrait en être la précocité du prélèvement sanguin et la consomation des anticorps lors de l'accident. Dans un cas (BLA) un second prélèvement fut effectué huit jours plus tard, sa négativité s'explique peut être là encore par la lenteur de la remontée du taux d'anticorps.

Dans les cas d'urticaire, la réaction a été positive dans 6 cas sur 9, et c'est au cours de ces urticaires que les taux ont été retrouvés les plus élevés 1/256 (BAI, CRE)

Quant aux cas négatifs, ils correspondaient à des urticaires apparus tardivement après le début du traitement pénicilliné, les dixième jour (GAY), douzième jour (BUZ), ou encore à un prélèvement effectué 3 mois après l'incident (RAT).

Pour les oedèmes de QUINCKE, 4 cas sur 5 sont positifs dont l'un (BOI) était un accident éloigné remontant à 4 ans.

Dans la catégorie des asthmes, deux cas s'accompagnent d'une hémagglutination positive; le troisième (PAI) concernait une observation de toux après rappel polio, peut être abusivement rattaché à un équivalent asthmatique.

A l'inverse dans les 6 cas d'érythème, un seul sérum s'est révélé positif. Dans ce cas, l'histoire clinique est sans équivoque car chaque injection de pénicilline, faite à deux reprises en 4 ans a été suivie immédiatement d'un érythème généralisé.

Pour les cas d'eczéma, tous les sérums ont été négatifs.

En ce qui concerne les Cinq cas discutables, une seule hémagglutination a été positive. Il s'agissait d'une aide-soignante des hôpitaux (GAB) dont la profession doit faire considérer comme nécessaire des contacts minimes mais répétés avec la pénicilline, tels que le nettoyage des seringues.

Dans les autres cas d'eczémas la lecture des observations est intéressante, trop souvent une allergie à la pénicilline est invoquée : dans deux cas des tests cutanés à la Rovamycine p pour l'un (SOU), à l'Ajax pour l'autre (GOU) ont permis d'éliminer une étiologie pénicillinée au profit d'une autre sensibilisation. C'est encore souligner l'importance mais aussi la difficulté de l'interrogatoire.

Dans le cas d'exanthème (PER) le diagnostic de cette éruption apparue après la prise d'un comprimé d'Oracilline, reposait sur le seul interrogatoire de la mère du petit malade.

Quant au cas de purpura (PEL), il concernait un malade traité à la fois par la pénicilline, colimycine et solnicol.

Un sérum seulement sur les 32 témoins (dont certains avaient reçu antérieurement de la pénicilline) a été positif au taux de dilution 1/8. Il s'agissait d'un enfant (KUH) 4 ans qui avait subi auparavant un traitement à la pénicilline.

Parallèlement à l'étude de l'hémagglutination a été généralement faite une étude de séroagglutination à l'histamine-latex. Dans deux cas de chocs anaphylactiques la séroagglutination a été nulle?

Les manifestations allergiques à la pénicilline du type (urticaire)oèdème de QUINCKE, asthme sont survenus indifféremment chez des sujets ayant une séroagglutination nulle (6 cas) ou séroagglutination normale (8 cas).

Les hémagglutinations à la pénicilline n'apparaissent pas liées à une réaction au latex-Histamine anormale dans 5 cas sur 6 d'érythème, la réaction à l'histamine-latex est normale.

oOo

COMMENTAIRES

Les résultats publiés sont très variables d'un auteur à l'autre.

A. L DE WECK avec sa méthode originale, que nous avons reprise dans notre étude donne des chiffres de 84 % de positivité chez les patients ayant une histoire typique mais ce taux s'abaisse à 59 % en incluant les cas douteux, tandis que 3 % des sérums témoins se révèleront positifs (ces malades ayant reçu de la pénicilline peu de temps auparavant) (124)

PARKER note 75 % de positivité dans les cas typiques étudiés précédement (10)

VAN ARSDEL (109) avec une méthode légèrement différente (utilisant un sérum normal comme liquide de la dilution) améliore le titre d'hémagglutination de 4 à 5 dilutions et retrouve :

- 6,6 % de positivité dans les sérums témoins
- 50 % globalement soit chez les malades présentant chocs anaphylactiques, oedèmes (69%) maladie sérique (50 %), 41 % pour les urticaires.
- aucun cas positif dans les éruptions diverses

C. HURIEZ, utilisant des hématies où la pénicilline est fixée par la diazo-benzidine donne 39 % de positivité (sur 54 cas) globalement, mais 60 % en s'adressant qu'au cas d'allergie humorale, et 28 % en cas d'allergie tissulaire (53).

MC. GOVERN en utilisant des hématies tannées incubées avec de la pénicilline G retrouve 35 % de positivité (20 sur 57) chez les sujets atteints d'hypersensibilité à la pénicilline contre 8,6% chez les témoins (5 cas sur 58). Lorsque ces hématies sont incubés avec l'acide 6-amino-pénicillanique, il note 80 % de résultats positifs ches les malades contre 24 % chez les témoins (75).

Les résultats sont donc variables allant 50 % à 84 % selon les auteurs et les méthodes.Sont cependant à souligner les points communs

- l'importance de l'interrogatoire
- la date des prélèvements par rapport à l'accident. Tous les auteurs notent en effet que ce prélèvement ne doit être ni trop précoce, ni trop tardif. Passé un délai de 8 semaines le taux de l'hémagglutination s'abaisse rapidement voire disparait.

C'est LEY (14) le premier qui rapporta en 1958 que certains sérums hémagglutinaient des globules rouges préalablement incubés à pH neutre avec de la pénicilline, faite ensuite confirmés par différents auteurs

DE WECK (117) démontra ensuite que ces anticorps responsables de l'hémagglutination étaient spécifiques de la structure pénicilloyle comme le témoigne les inhibitions par l'haptène pénicilloyle, tous faits confirmés par DANDLIKER (20) (immuno-diffusion) THIEL et PARKER (106) VAN ARSDEL (109-110). De même fut souligné le rôle modérément inhibiteur de la pénicilline, de l'acide pénicilloïque, de l'acide 6-aminopénicillanique sur cette hémagglutination, inhibition due aux réactions croisées de ces structures proches de pénicilloyle.

Pourtant il semblerait que dans des cas exceptionnels d'autres déterminants antigéniques soient en cause (Thiel et Parker)

Certains auteurs ont cherché à identifier ces anticorps : ils en distinguent deux groupes. Les réagines, qui seraient des Ig A-globulines sont mises en évidence par les tests cutanés et seraient responsables de manifestations d'allergie immédiate (expérience de Siegel de transfert passif portant sur 18 malades.

Les anticorps hémagglutinants sont des deux types : la plus fréquemment rencontrés sont des macroglobulines (Ig M) et se retrouvent même chez les sujets traités, même sans antécédents allergiques; leur signification pathogénique serait douteuse mais DE WECK les considérerait comme les anticorps bloquants.

Les autres anticorps sont moins fréquement rencontrés : Ig G globulines dont la relation avec l'allergie à la pénicilline est mal élucidée.

La question reste posée de savoir s'il existe un rapport entre ces anticorps hémagglutinants et les manifestations allergiques à la pénicilline en effet théoriquement peuvent être soulever trois hypothèses.

- les anticorps hémagglutinants pourraient apparaître pour certains comme conséquence à l'injection de pénicilline sans indiquer le moindre phénomène d'hypersensibilité.

- les anticorps hémagglutinants pourraient n'apparaître seulement que chez les sujets sensibilisés à la pénicilline mais ne seraient que les

témoins de la sensibilisation, sans jouer un rôle direct dans les signes cliniques, un autre type d'anticorps en étant responsable.

- les anticorps hémagglutinants pourraient être les mêmes que ceux en jeu dans les réactions d'hypersensibilité. Nos résultats comme ceux des autres auteurs permettent d'éliminer la première hypothèse puisque généralement il n'y a pas d'agglutination, chez les témoins ayant reçu de la pénicilline et n'ayant pas fait d'accidents. Il est par contre plus difficile de départager les deux dernières hypothèses. Du point de vue pratique il semble vraisemblable qu'il existe un lien entre les manifestations cliniques et les hémagglutinations, d'où l'intérêt de la réaction.

A côté de l'hémagglutination, a été décrite la réaction de dégranulation des basophiles ou test de Shelley. Les résultats concordent assez pour les différents auteurs : 44 % de positivité chez les malades suspects d'allergie à la pénicilline contre 6 % chez les témoins pour Paloméque (82), 36 % de positivité pour Friendlander (36) : 32 cas positifs sur 53 pour Ohresser (81).

SHELLEY (101) donne comme chiffre : 60 tests positifs sur 137 malades contre 4 positifs sur 70 témoins. Cet auteur souligne que pendant une à deux semaines, cette réaction reste négative au cours des chocs anaphylactiques : résultats comparables à ceux obtenus par hémagglutination au cours de nos trois chocs anaphylactiques.

Mais tous signalent la difficulté d'interprétation des altérations du basophile et aussi un certain manque de spécificité : une dégranulation est possible en cas d'hyperlipémie alimentaire, d'injections de lécithinase ou d'histamino libérateur.

Les résultats obtenus pour les tests cutanés sont variables selon les auteurs, qui donnent des chiffres très différents. Ces tests sont essentiellement pratiqués avec la pénicilloyl polylysine, métabolite de la pénicilline lié à un polypeptide dont la masse moléculaire est suffisamment basse pour ne pas être sensibilisante.

PARKER retrouve 75 % de tests positifs chez les malades et 4 % chez les sujets témoins. Cette étude fut suivie d'un test de provocation. Parmi les témoins à tests positifs (sujets sans antécédent clinique d'allergie

à la pénicilline) 9 sujets sur 23 ont eu des manifestations cliniques de type immédiat après injection de pénicilline G ce qui ne fut pas le cas des témoins à tests négatifs (1267 sujets) (90).

Ces chiffres sont confirmés par DE WECK (121) : 77 % de positivité contre 3,6 % chez les témoins. Le pourcentage de positivité varie selon la symptomatologie dans les chocs anaphylactiques : urticaires immédiat (jusqu'à 3 jours après l'injection : 78%, Oedème de QUINCKE 25 %, asthme 66 %, urticaire tardif 33 %.

Mais d'autres publications donnent des chiffres différents :

- 30 % pour RYTEL (97)
- 44 % pour PALOMEQUE (82)

BROWN (8) dont les chiffres portent sur plus de 16.000 patients signale 39,5 % de tests positifs chez les sujets ayant des antécédents allergiques et 3,6 % chez les témoins. Ces sujets subirent tous un test de provocation et l'auteur constate que les sujets à tests fortement positifs ont 20 fois plus de chances de faire une réaction que les autres.

Si ces résultats sont donc très variables, toutes les enquêtes concordent sur l'absence d'accidents graves au cours de ces tests cutanés faits avec la pénicilloyl polylysine : Seuls quelques cas d'urticaires généralisés sont rapportés . Il n'en est pas de même des tests faits à la pénicilline soit par cuti-réaction, soit par intra-dermo réaction : un accident mortel est toujours possible.

D'ailleurs les tests positifs sont moins fréquents avec la pénicilline (23%) qu'avec la pénicilloyl-polylysine (77%) pour DE WECK, fait confirmé par VAN ARSDEL, LEVINE et PRICE - BUDD.

Pourtant plusieurs cas (VAN ARDSEL (110) - LEVINE - SIEGEL (104)) de chocs anaphylactiques ont été rapportés, avec des tests négatifs à la PPL positifs à la pénicilline G et se pose le problème de l'intervention éventuelle de déterminants antigéniques autres que la PPL.

Quelle que soit la méthode employée le diagnostic d'hypersensibilité à la pénicilline n'est pas confirmé par les tests cutanés ou les réactions d'hémagglutination dans 20 % à 30 %, des cas.

Les explications proposées en sont multiples :

- Parfois peut être retrouvée une hypersensibilité à d'autres drogues, l'allergie à la pénicilline ayant été invoquée à tort.

Ainsi une observation citée au cours de cette étude (SOU) étiquetée eczéma à la pénicilline, s'est révélée un eczéma à la spiramycine, les deux antibiotiques ayant été employés de pair et les épidermoréactions ayant été fortement positives à la spiramycine et négatives à la pénicilline.

- La date du prélèvement ou trop précoce ou trop tardif peut empêcher la mise en évidence d'anticorps, ceux-ci n'apparaissant qu'après plusieurs jours et disparaissant plus ou moins rapidement.

- Les techniques sérologiques mettent en évidence des anticorps agglutinants, mais l'anticorps responsable est peut être d'un autre type échappant aux techniques actuelles.

- Pour les tests cutanés l'emploi de trop faibles concentrations en PPL peut être insuffisante pour détecter dans une proportion suffisante tous les modes de sensibilisation cutanée.

- Il peut s'agir d'hypersensibilité à d'autres déterminants antigéniques provenant de la dégradation de la pénicilline comme le suggère LEVINE.

En résumé, les résultats de cette étude concordent assez bien avec les résultats précédemment publiés.

Les allergies les plus fréquemment mises en évidence par les techniques de tests cutanés ou sérologiques sont des allergies humorales du type urticaire, asthme alors que dans les érythèmes et eczéma les réponses sont bien plus inconstantes.

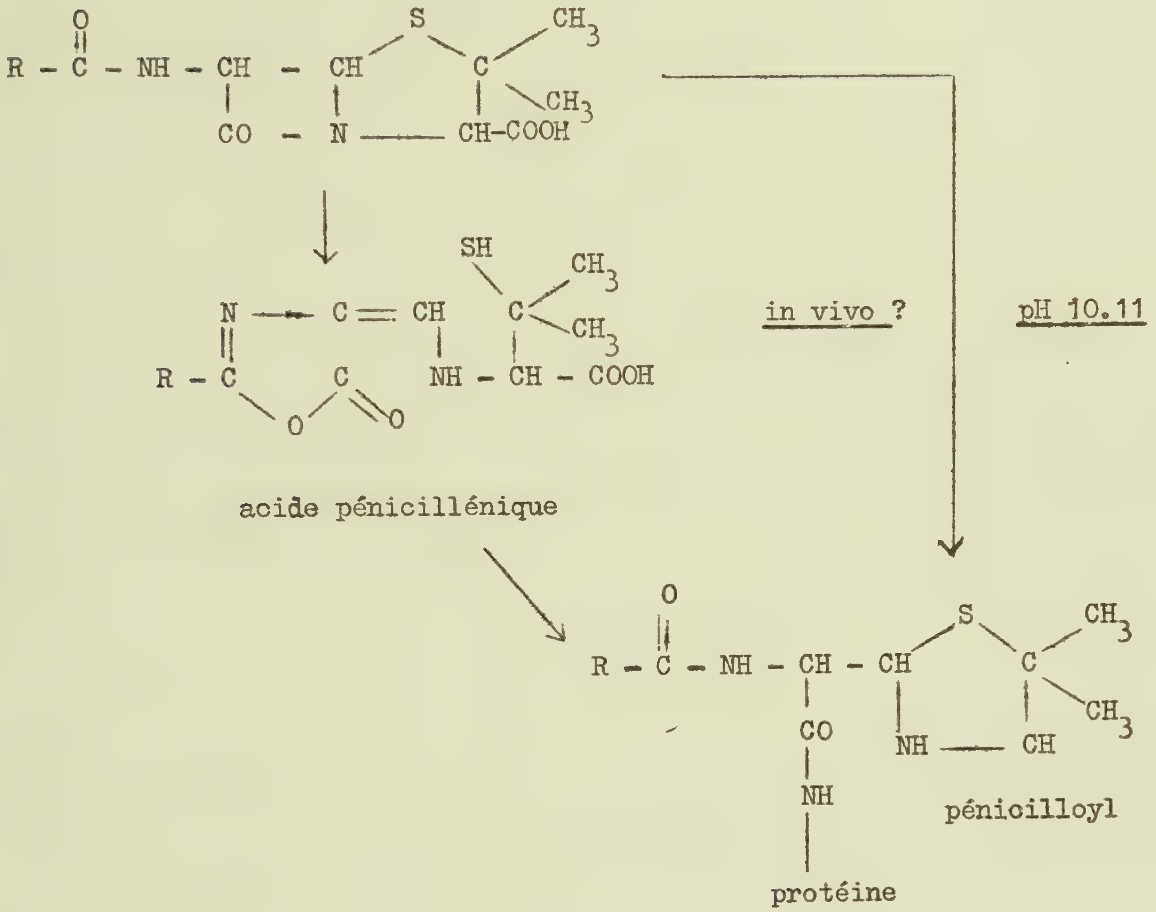
Un fait assez curieux est représenté par les accidents anaphylactiques où les anticorps devraient être théoriquement facilement mis en évidence et pour lesquels les réactions biologiques semblent souvent en défaut : pour les 3 malades de cette étude l'hémagglutination est négative et DE WECK ne trouve que 28 % de positivité aux tests cutanés, résultats confirmés par le "Public U.S Health service ".

En résumé, les réactions in vitro d'hémagglutination ne détectent que 60 % à 80 % des cas d'hypersensibilités immédiates; mais ce sont les sujets atteints de cette hypersensibilité qui sont menacés d'accidents les plus graves, voire mortels. D'autre part cette méthode de détection est totalement inoffensive pour le malade. On ne peut en dire autant des tests cutanés qui, s'ils donnent des résultats semblables peuvent être dangereux (pénicilline). Ou peut être pourrait sensibiliser un malade qui ne l'était pas (pénicilloyl-polylysine)

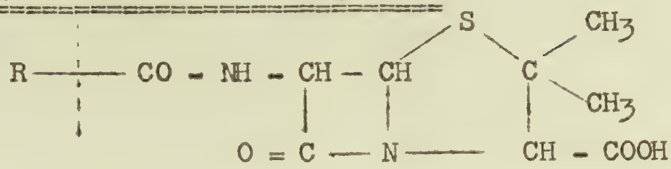
En fait plutôt que d'opposer ces tests les uns et les autres encore insuffisants, mieux vaut les associer successivement en commençant par la réaction d'hémagglutination pour la recherche de l'hypersensibilité à la pénicilline, seule attitude valable en attendant de découvrir d'autres déterminants antigéniques ou d'autres techniques plus sensibles.

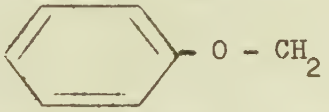
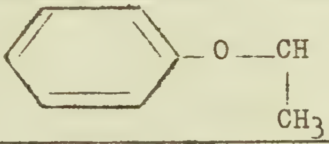
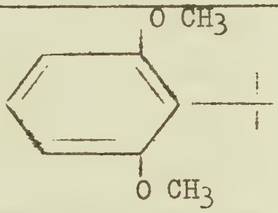
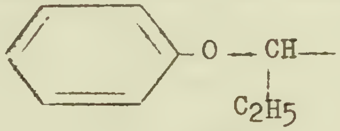
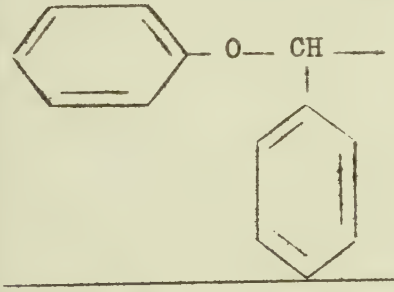
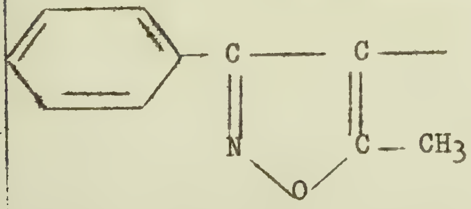
oOo

DEGRADATION DE LA PENICILLINE :



FORMULE GENERALE DES PENICILLINES



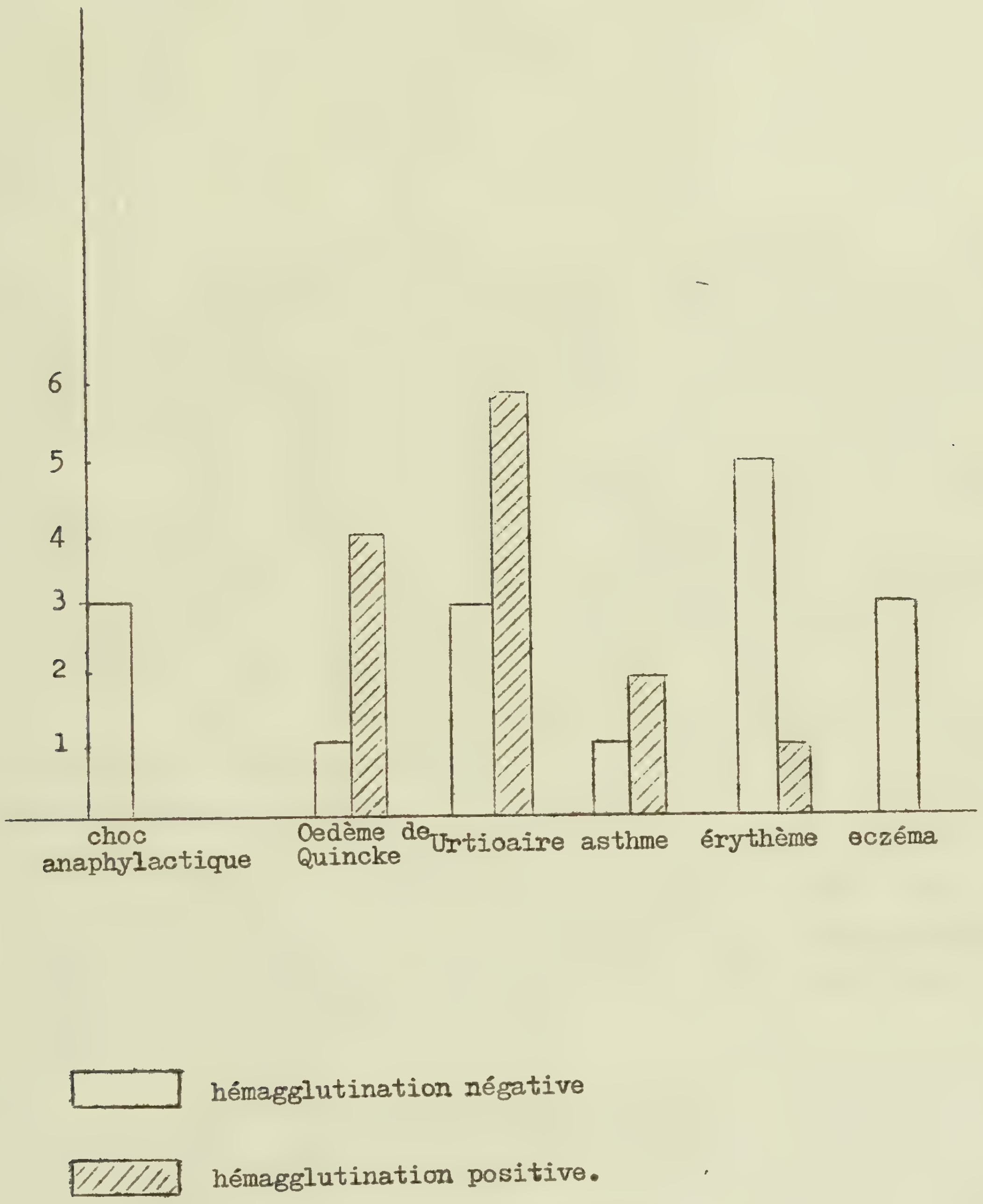
FORMULE DU RADICAL R PROPRE A CHAQUE PENICILLINE	NOM CHIMIQUE	DENOMINATION COMMUNE
	benzyl-pénicilline	pénicilline G
	phenoxyméthyl pénicilline	pénicilline V
	phénoxyéthyl pénicilline	Phénéthicilline
	diméthoxy phényl pénicilline	méthicilline
	phénoxy-propyl pénicilline	propicilline
	phenoxy benzyl pénicilline	phenbénicilline
	5 méthyl 3 phényl 4 isoxazolyl pénicilline	oxacilline

		HEMAGGLUTINATION	HISTAMINE-LATEX
CHOC	BLA	0	
	CHI	0	0
	RID	0	0
URTICAIRE	CHA	1/4	1/160
	CRE	1/256	0
	FIN	1/16	1/320
	MAR	1/4	1/160
	RCO	1/32	1/80
	BAI	1/64	
	RAT	0	0
	BUZ	0	0
	GAY	0	1/320
QUINCKE	BED	1/4	0
	BOI	1/4	0
	CHE	1/4	0
	PIS	0	
	CHU	1/32	
ASTHME	BUT	1/32	1/640
	DAY	1/4	1/80
	PAI	0	1/160

TABLEAU III

		HEMAGGLUTINATION	HISTAMINE-LATEX
ERYTHEME	COP	0	1/320
	OUK	0	1/640
	LEM	1/32	1/160
	BEA	0	1/160
	GIR	0	1/640
	ETI	0	
ECZEMA	BLE	0	0
	THO	0	1/640
	CAU	0	1/40

TABLEAU IV


6
5
4
3
2
1
choc anaphylactique
Oedème de Quincke
Urticaire
asthme
érythème
eczéma
hémagglutination négative
hémagglutination positive.

CONCLUSION

La sensibilisation à la pénicilline devient de plus en plus fréquente; l'interrogatoire ne suffit le plus souvent pas à l'affirmer et les tests cutanés à la pénicilline sont parfois très dangereux, les intradermo-réactions ayant même pu entrainer des accidents mortels.

La substitution à la pénicilline ordinaire de la pénicilloyl-polylysine rend ces tests moins dangereux. Cependant le risque toujours possible d'un accident lors d'une exploration cutanée a fait proposer par De Weck l'utilisation d'une réaction d'hémagglutination in vitro, dont il était intéressant de chercher à préciser la valeur, et l'intérêt.

Dans la réaction d'hémagglutination utilisée la suspension antigénique est obtenue par fixation de pénicilline G. sur des hématies standard de groupe O.R. h +. Sur 29 sérums de malades relevant cliniquement ou d'après les tests cutanés d'une allergie à la pénicilline, 13 sérums ont été positifs à des titres compris entre 1/4 et 1/256; sur 32 sérums témoins un seul donnait une réponse positive; sur 5 sérums provenant de malades sans allergie nette à la pénicilline, un seul donnait une hémagglutination jusqu'à la dilution à 1/8.

Les 17 cas d'allergie humorale, de type urticaire, oedème de Quincke, asthme comportaient 12 hémagglutinations positives soit environ le 2/3. Les 3 sérums correspondant à de grands chocs de type anaphylactique ont tous été négatifs, vraisemblablement en raison de la précocité du prélèvement, à moins que leur gravité les place au-delà des possibilités d'explorations de la méthode d'hémagglutination. Sur 6 réactions erythémateuses l'hémagglutination a été positive dans un seul cas. Enfin elle a été négative dans les 3 cas d'eczéma étudiés.

Ainsi l'hémagglutination à la pénicilline apparait surtout positive dans les cas d'hypersensibilité humorale. Elle semble négative en cas de chocs à la pénicilline de type de grande anaphylaxie, au moins dans les jours qui suivent. En dehors de ces cas, l'hémagglutination d'hématies standard de groupe O.R. h. + chargées de pénicilline apparait des plus intéressantes au cours des allergies humorales : l'innocuité de cette réaction in vitro pourrait amener à la pratiquer systématiquement avant de recourir à des tests cutanés à la Pénicilline, voire à la pénicilloyl-polylysine.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Félix-Pierre MERKLEN

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARLANDER et Al.

Hypersensivity to penicillinic acid Derivatives in human beings with penicillin allergy .
J. Exp. Med. 1962 - 115 : 821-838.

2 - BACHELOR F.R., DOYLE F.P., NAYLER J.H., C, and ROBINSON G.N.

Synthesis of penicillin : 6 amino penillanic acid in penicillin fermantations.
Nature Lond - 1959 - 183:257.

3 - BACHELOR F.R., COLE M., GAZZARD D. and ROUNSON G.N.

Penicillin like substances in préparation of 6 amino penicillanic acid.
Nature Lond. 1962 - 195:954.

4 - BENACERRAF B. and LEVINE B.B.

Immunological specificity of delayed and immediate hypersensitivity reactions
J. Exp. Med. 1962 - 115 : 1023 -

5 - BERGER A.J. and EISEN B.

Feasibility of skin testing for penicillin sensitivity : study of 1000 cases.
J.A.M.A. 1955 - 159:191.

6 - BOGER W.P. et al.

Allergic reactions to penicillin
J. Allergy 1953 - 24:383.

7 - BROWN W.J., SIMPSON W.G. and PRICE E.V.

Revaluation of reactions to penicillin in venereal disease clinic patients.
Pub. Health Rep. 1961, 76 : 189-198.

8 - BROWN B.C., MD. EV PRICE and M.B. MOORE Jr MD

Penicilloyl polylysine as an intradermal of penicillin sensitivity.
J.A.M.A. 1964 - 189 : 599-604.

9 - BRUNET LANGOT D.

Aspects cliniques et immuno chimiques de l'allergie à la pénicilline.
Guide du Praticien 1965, 80 : 575

10 - BUDD M. A. PARKER C.W. and NORDEN C.W.

Evaluation of intradermal skin tests in penicillin hypersensitivity.
J.A.M.A. 1964 - 190 : 203-205.

11 - BUNN P., CANARILE L. and O'BRIEN J.

Immunologic distinction among six penicillins as measured by a hemaglutination technique.
Proc. III int Congress chemotherapy Stuttgart.
Ed. Thieme 1964.

12 - CARON G.A.

The role of penicillenic acid as an antigenic determinant in immediate type sensitivity to penicillin.
Immunology Lond. 1963 - 6 : 94.

13 - CARPENTIER F.H., TURNER R.A. and DUVIGNEAUD V.

Benzylpenicillenic acid as an intermediate in the synthesis of benzylpenicillin (Penicillin G).
J. Biol. Chem 1948 - 176 : 893.

14 - CECCHINI M. , FERRETTI P.

Intolérance mortelle à la penicilline
Presse Médicale 1957 - 65 : 254

15 - CHARPIN J. STAHL, A., VITRY J., BOUTIN C. et CHRESSER Ph.

A propos du test de Shelley
Revue Lyonnaise de médecine 1964 - 13 : 975.

16 - CHARPIN J., CHRESSER Ph., BOUTIN C. AUBERT J. FRANCAL P.

Confrontation entre le test aux basophiles à la pénicilline et les données de la clinique.
Sixth Europ. congr. Allergol Stockholm- sept. 1965.

17 - CHISHOM D.R. ENGLISH A.R. Mc LEAN N.A.

Immunologic responses of rabbits to 6 aminopenicillanic acid.
J. Allergy 1961 32 : 333.

18 - CLARK H.T., JOHNSON J.R. and ROBINSON

The chemistry of penicillin
Princeton University Press - 1949 page : 162.

19 - DANDLIKER W.B. FEIGEN G.

Quantification of antigen, antibody reaction by the polarization of fluorescence.
Biochem and Biophysic Res. Commun 1961 5 : 299.

20 - DANDLIKER W.B., HALBERT S.P., FLORM M.C. ALONSOR et SHAPIRO H.C.

Study of penicillin antibodies by fluorescence polarization and immuno diffusion.
J. Exp. Med. 1965 - 122 : 1029.

21 - DEROBERT Léon

Intoxication et maladies professionnelles
Ed. Flammarion.

22 - EISEN H.N., ORRIS L. et BELMAN S.

ELICITATION of delayed allergic reactions with haptens; The dependance of elicitation on hapten combination with protein.
J. Exper. Med. 1952 95 : 473.

23 - EISEN H.N.

Hypersensitivity to simple cheminicals. In : cellular and humoral aspects of the hypersensitives stades p. 90.
Edited by Lawrence H.S. NEW YORK 1959.

24 - EPP M.

SEROLOGICAL procedures for the detection of antibodies to penicillin.
Science 1959 - 130:1472.

25 - EPP M.

Penicillin antibody in maternal and cord bloods and its possible relation ship to hypersensitivity.
Immunology Lond. 1964 7 : 527.

26 - ETTINGER E. KAYE D.

Systemic manifestations after a skin test with penicilloyl polylysine.
New Eng. J. Med. 1964 - 271 : 1105-1106.

27 - FARAN F.S., KERN M. et EISEN H.N.

Specific inhibition of wheal and erythema responses with univalent haptens and univalent antibody fragments.
J. Exp. Med. 1960 - 112:1211.

28 - FEINBERG S.M.

Allergy from therapeutic products
J.A.M.A. - 1961 - 178:815.

29 - FERNSTROM A.

Studies on procaine allergy with reference to urticaria due to procaine penicillin treatment.
Acta derm. Vener 1959 - 39 - 433 (Stockholm)

30 - FINKE S.R.

Results of study on penicillin allergy.
New York State J. Med. 1964 - 64 1705-1707

31 - FISHER J.P. MIDDLETON R.and MENZEL A.E.O.

Study on passive cutaneous anaphylaxis with serum on allergic patients.
J. Allergy 1956 - 27 : 256-260.

32 - FISHER J.P. and COOKE R.A.

Passive cutaneous anaphylaxis in the guinea Pig.
J. Allergy 1957 - 28 : 150-169.

33 - FISHER

Abstract of a report on the medicolegal aspects of testing for penicillin sensitivity.
Arch. Derm. Chicago 1961 - 84:331

34 - FISHER J.P. and De SIMONE C.M.

The role of D benzyl penicillenic acid in the sensitization of erythrocytes.
Biochm. Biophys Acta. (Amst) 1963 - 69 : 412.

35 - FUDENBERG H.H. and GERMAN J.L.

Certain physical and biologic characteristis of penicillin antibody.
BLOOD 1960 - 15 : 683.

36 - FRIEDLAENDER S. and FRIEDLAENDER AS.

Basophil degranulation as an indication of antigen antibody réaction.
J. Allerg. 1964 - 35 : 361-370.

37 - GELL P.G.H. , HARRINGTON C.R. and MICHEL R.

The antigenic function of simple chemical compounds : production of precipitins in rabbits.
Brit. J. Expert. Path - 1946 - 27-267.

38 - GELL P.G.H. and BENACERRAF B.

Delayed hypersensitivity to simple protein antigens in adv Immunology I p. 319.
(Acad. Press. N.Y. and London 1961).

39 - GOLD S.

Role of sulphonamides and penicillin in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus.
Lancet 1951 - 1:268-272.

40 - GRANT I.D.

Report on a survey of allergic reaction to penicillin.
Med. J. Australia 1959 - 46: 827.

41 - GRIECO H.H. , FINKE S.R. and SIEGEL B.B.

Recents advances in the diagnosis of penicillin allergy.
New-York J. Med. 1964 - 64 : 1073-1712.

42 - GUTHE T. IDSOE O. and WILLCOX R.

Untoward penicillin reactions
Bull. World Hlth Ass. 1958 - 19: 482.

43 - HARLPERN N.B. JACOB M., BINAGHI R. et PARLEBAS H.

Mise en évidence et dosage des anticorps allergiques par l'hémagglutination in vitro dans les syndromes allergiques humains et expérimentaux.
Rev. Fr. Allergie 1961 - 1 - 201-214.

44 - HALPERN B.N.

Choc anaphylactique sévère à la suite de l'administration rectale de pénicilline.
Sem. Hôp. Paris 1960 - 36 : 1385.

45 - HARRIS J. and VAUGHN J.H.

Immunologic reactions to penicillin
J. Allergy 1961 - 32 - 119.

46 - HEGGIE A.D.

Incidence of circulating antibodies to penicillin in penicillin hypersensitivity reactions.
New Engl. J. Med. 1960 - 262 : 1160.

47 - HERAUD G. et STOFT. H.

Choc allergique très grave secondaire à l'administration rectale de pénicilline; troubles cardiaques consécutifs.
Presse médicale 1964 - 72 : 2931.

48 - HEWITT W.L.

The penicillins. A review of strategy and tactics.
JAMA 1963 - 185:264.

49 - HURIEZ Cl.

Lille Medical - 1957 - 2: 299-322.

50 - HURIEZ Cl., MARTIN P. BAELDEN J. FOSSATI R.

Les facteurs principaux d'intolérance aux médications chimiques et antibiotiques.
IV Congrès international d'allergologie.
New York 1961 - Lille Medical.
3ème série 6 1961.

51 - HURIEZ Cl. MARTIN P. BAELDEN J. FOSSATI R.

Valeur du pouvoir histaminopexique dans les intolérances aux antibiotiques.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1961 - 68 : 623-632.

52 - HURIEZ Cl. JACOB H. MARTIN P. BAELDEN J. FOSSATI R.

Etude des hemagglutinations et des tests cutanés dans 29 cas d'intolérance pénicillée.
Bull. Soc. Fr. dermato et Syph. 1963 - 70 : 173.

53 - HURIEZ Cl. JACOB M. AGACHE P. MARTIN R. BAELDEN J.

L'allergie à la pénicilline.
Revue Lyonnaise de médecine 1964 - 13 : 949.

54 - IDSOE O. and WARY P.N.

Penicillin sensitivity reactions in Taiwan
Bull. WHO 1958 - 18 : 323.

55 - JAMES M.F.

Hemagglutination responses to penicillin
A.M. J. Med. Technol - 1962 - 28 : 183.

56 - JILLSON O.F. M.D., PORTER P.S. M.D., HANOVER N.M.

Recent advances in the understanding of the Penicillin Urticarias.
Arch of derm. 1965 - 92 : 200.

57 - JOSEPHSON A.S.

The development of antibodies to penicillin in rabbits.
J. Exp. Med. 1960 - 111 : 611.

58 - JOSEPHON A.S. , FRANKLIN E.C. et OVARY Z.

The Characterisation of antibodies to penicillin.
J. Clin. Invest 1962 - 41 : 588-593.

59 - KANTOR F.S. , OJEDA A. et BENACERRAF B.

Studies on artificial antigens. I antigenity of DNP polylysine and DNP polymer of lysine and glutamic acid in guinea pigs.
J. Exp. Med 1963 - 117 : 55.

60 - KERN R.A. et WINBERLEY N.A.

Penicillin reactions : their nature, growing importance, regnition, management and prevention
AM. J.M. Sc 1953 - 226: 357.

61 - LANDSTEINER K.

The specificity of serological reactions.
Cambridge Mass 1945 p. 200
HARVARD University Press.

62 - LEVINE B.B.

Studies on mechanism of formation of penicillin antigen I delayed allergic cross reactions among penicillin G and its degradation products
J. Exp. Med. 1960 112:1131 1156.

63 - LEVINE B.B.

Studies on the mechanism of formation of the penicillin antigen. III The N - (D- - benzyl penicilloyl) group as an-antigenic déterminant responsible for hypersensitivity to penicillin G.
J. Exp. Med. 1961 114 : 875.

64 - LEVINE B.B.

Studies on mechanism of formation of penicillin antigen II Some réactions at D - Benzyl penicillinic acid in aqueous solution at pH 7,5
Arch. biochem 1961 93 : 50

65 - LEVINE B.B.

N (D penicilloyl) amines as univalent haptens inhibitors of antibody dependent allergic reactions of penicillin
J. Med. and Pharm chem 1962 5 : 1025

66 - LEVINE B.B.

Studies on the dimensions of the rabbit antibenzylpenicilloyl antibody combining sites.
J. Exper. 1963 : 117 : 161.

67 - LEVINE B.B., OJEDA A. et BENACERRAF B.

Basis for the antigenicity of hapten poly 1 lysine conjugates in random-bred guinea pigs.
Nature - Lond 1963 200 : 544.

68 - LEVINE B.B.

Antigenicity of hapten conjugates of poly-D-lysine and of poly-L-lysine in strain 2 guinea pigs.
Nature 1964 202 : 1008

69 - LEVINE B.B.

Studies on antigenicity - The effect of succinylation of amino groups on antigenicity of benzyl penicilloyl poly-l-lysine conjugates in random-bred and in strain 2 guinea pigs
Proc. soc. Exp. Bio and Med. 1964 116:1127.

70 - LEVINE B.B.

The preparation of penicilloyl polylysine skin test reagent for the clinical evaluation of penicillin hypersensitivity.
J. Med. Chem. 1964 7:675.

71 - LEVINE B.B.

Studies on the immunological mecchanisms of penicillin allergy I - Antigenic specificities of guinea pig skin sensitizing rabbit antibenzyl penicillin antibodies.
Immunology Lond. 1964 7 :527.

72 - LEVINE B.B. and PRICE V.H.

Studies on the immunological mechanism of penicillin allergy II antigénic specificities of allergic wheal and flare skin responses in patients with histories of penicillin allergy.
Immunology 1964 7 : 542.

73 - LEVINE B.B.

Immunochemical mechanism involved in penicillin hypersensitivity in experimental animals et in human beings
Fed. Proc. 1965 24:45

74 - LEY A.B., HARRIS J.P., BRINKLEY M., LILES B., JACK J.A., CAHAN A.

Circulating antibody directed against penicillin.
Science 1958 127:1118

75 - J.P. Mc GOVERN M.D. C. DEAN DUKES Ph. D and REUBEN G WAGELIE M.D.

Serologic studies on penicillin hypersensitivity in human beings
Annals of allergy 1964 22: 252 - 258

76 - MARTINEZ, CORTEZ F. et HERNANDEZ

A new method for diagnosis of allergy to penicillin
Gac. Med. Mex. 1963 93:225-230.

77 - MATHESON et ELEGANT L.

Penicillin reaction in children. A study of the value of the skin test in penicillin sensitization.
J. Allergy 1955 26 : 415.

78 - MEYLER

Side effects of drugs
Excerpta médica Amsterdam 1963 p. 156 - 168

79 - OVARY Z. et BIOZZI G.

Passive sensitization of the skin of the guinea pig with human antibody.
Int. Arch. Allerg. 1954 5:241-245.

80 - OVARY Z. et KARUSH F.

Studies on the immunological mechanism of anaphylaxis I. Hapten antibody interactions studied by passive cutaneous anaphylaxis in the guinea pig
J. Immunol. 1960 84:409

81 - OHRESSER Ph.

Un test d'identification allergénique in vitro : le test de Shelley
Thèse Marseille 19 mars 1965.

82 - FERNANDO E., PALOMEQUE M.D. James FULTON B.S. VINCENT J. , DERBES M.D.

Penicillin sensitivity
Arch. of dermatolo. 1965 92:271-275.

83 - PARKER C.W. KERN M. et EISEN H.N.

Skin testing with penicillin derivaties of inapparent immunogenicity.
J. Lab. Clin. Med. 1961 58:948 - 949

84 - PARKER C.W. KERN M. et EISEN H.N.

Poly fonctionnal dinitrophenyl haptens as reagents for elicicitation of immédiate type allergic skin responses.
J. Exper. Med. 1962 115:789.

85 - PARKER C.W. de WECK A.L., KERN M. et EISEN H.N.

The preparation and some properties of penicillénic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity.
J. Exp. Med. 1962 115:803-819.

86 - PARKER C.W., SHAPIRO J., KERN M., EISEN H.N.

Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy.
J. Exp. Med. 1962 115:821.

87 - PARKER C.W. et AL

Hypersensitivity to penicillin and derivatives in human beings with penicillin allergy
J. Exp. Med. 1962 115:838.

88 - PARKER C.W. et THIEL J.A.

Immunogenicity of penicilloyl polylysines
J. Lab. Clin Med. 1963 62 : 998

89 - PARKER C.W. et THIEL J.A.

Studies in human penicillin allergy comparison of various penicilloyl polylysines
J. Lab. Clin. Med. 1963 62 : 482.

90 - PARKER C.W.

Penicillin allergy editorial
Amer. J. Med. Ass. 1963 34: 747-751.

91 - PARKER C.W.

Immunochemical mechanisms in penicillin allergy
Fed. Proc. 1965 24:51

92 - PASTEUR VALLERY RADOT, R. WOLFROMM, J. CHARPIN, B.N. HALPERN

Maladies allergiques
Ed. Flammarion

93 - PASTEUR VALLERY RADOT, A. DOMART, R. WOLFROMM et J. HAZARD

Méthode de désensibilisation par doses subintrantes chez un sujet sensibilisé à la pénicilline
Sem. Hôp. Paris 1960 36:1383-1385.

94 - PEDERSEN, BJERGAARD J.

Specific hyposensitization of patients with penicillin allergy.
Sixth Europ Congr. Allergol Stockholm, sept. 1965.

95 - PELLERAT, RIVES, THIVOLET

Fausses reactions allergiques au cours des traitements par la penicilline retard
Revue Lyonnaise de Medecine 1964 13 955.

96 - RADERMECKER M.

Occurence of hemagglutinating antibodies in penicillin allergic and non allergic human beings
Sith Europ Congr. Allergol Stochkolm sept. 1965.

97 - RYTEL M.W., KLION K.M., ALEXANDER J.R. et MILLER L.F.

Detection of penicillin hypersensitivity with penicilloyl polylysine
J. AMA 1963 186:894-898

98 - SCHWARTZ R.H. et VAUGHAN J.H.

Immunologie responsiveness of man to penicillin
J. Amer. Med. ASS. 1963 186: 1151-1157

99 - SHELLEY W.B.

Degranulation of the basophil in man induced by alimentary lipémia
Amer. J. Med. Sci. 1961 242:211-222

100 - SHELLEY W.B. et JUHLIN L.

Functionnal cytology of human basophil in allergic and physiologic reactions
Technique and atlas - Blood 1962 19:208 216

101 - SHELLEY W.

Individual basophil degranulation test for allergy to penicillin and other drugs
J. AMA 1963 184:171

102 - SIDI E GERVAIS P. et REINBERG A.

Champ d'application actuel de la reaction de dégranulation des basophiles.
Revue Lyonnaise de Médecine 1964 13: 979

103 - SIEGAL S.

Allergic reactions to antibodies.
New York Stade J. Med. 1955 55:2303.

104 - SIEGEL et LEVINE B.B.

Antigenic specificities of skin sensitizing antibodies in sera from patients with immediate systemic allergic reaction to penicillin
J. Allerg. 1964 35:488-498.

105 - STEWARD G.T.

Cross allerginicity of penicillin G and related substances
LANCET 1962 1:509

106 - THIEL J.A. MITCHELL S. et PARKER C.W.

Specificity of hemagglutination reactions in human and expérimental penicillin hypersensitivity
J. Allerg. 1964 35:399 424

107 - H. THIERS, D. COLOMB, G. MOULIN, J. FAYOLL, CH. CUFFIA.

Allergie à la pénicilline
Revue lyonnaise de médecine 1964 13:181

108 - TUFT L., GREGORY D.C. et GREGORY J.

Evaluation of skin testing methods employed in diagnosis of pénicillin allergy
Am. J.M. Sc 1955 230:370

109 - VAN ARSDEL P.P., O'ROURKE T.K., HORAN J.D. et KUMASAKA Y.

Sérum hemagglutining antibodies in penicillin allergy.
J. AM. Med. Ass. 1963 185:584.

110 - VANARSDEL PP, TOBE A.D. et PASNICK L.J.

Association of hémagglutinatining antibodies with skin sensitivity in penicillin allergy
J. Allerg. 1963 34:526 - 534

111 - VOSS H.E., LEVINE B.B.

CLINICAL detection of the potential allergic reaction to penicillin by immunological tests.
Sith Europ congr allergol Stockholm sept. 1965

112 - WAGELIE R.G., DUKES C.D. et Mc GOVERN J.P.

Antigenicity and cross reactivity of 6 aminopenicillanic acid and penicillin G
J. Allergy 1963 34:489.

113 - WATSON K.C., JOUBERT S.M. BENNETT M.A.

The occurence of hémagglutinating antibodies to penicillin.
Immunology 1960 3:1

114 - WATSON K.C.

Effects of various penicillin compounds on hemagglutination of penicillin coated erythrocytes
Immunology Lond. 1962 5:610

115 - WATSON K.C.

The nature of the antiglobulin reactivity of antibody to penicillin
Immunology 1964 7:97

116 - DE WECK A.L. et EISEN H.N.

Some immunological and chemical properties of penicillenic acid an antigenic determinant derived from penicillin
J. Exp. Med. 1960 112:1227.

117 - DE WECK A.L.

Studies on penicillin hypersensitivity I. The specificity of rabbit "antipenicillin" antibodies
Int. Arch. Allergy 1962 21:20

118 - DE WECK A.L.

Studies on penicillin hypersensivity. The role of the side chain in penicillin antigenicity
Int. Arch. Allergy 1962 21:38 50

119 - DE WECK A.L.

Etudes sur l'allergie à la pénicilline. Les tests cutanés dans l'allergie à la pénicilline
Dermatologica 1962 125:283

120 - DE WECK A.L.

Etudes sur l'allergies à la pénicilline, nouveaux aspects immunochimiques.
Schweiz Med Wschr 1962 92:1155

121 - DE WECK A.L. et BLUM G.

Un nouveau test cutané pour la détection de l'allergie à la pénicilline.
Praxis 1963 3:67.

122 - DE WECK A.L.

Newer developments in penicillin immunochemistry
Int. Arch. Allergy 1963 22:245.

123 - DE WECK A.L.

Penicillin allergy, New clinical and immunological aspects.
Proc. III int chemotherapy cong. Stuggart Thème ed. p. 1294.

124 - DE WECK A.L.

Penicillin allergy its detection by an improved hemagglutination technique
Nature Lond. 1964 202:975.

125 - DE WECK A.L.

L'allergie à la pénicilline : possibilités de diagnostic et conduite à adopter
Med. et Hyg. 1964 22:141

126 - DE WECK A.L., BLUM G.

Prevention of allergic réaction to penicillin. A critical evaluation of present attitude.
Sixth europ Cong. allergol Stokholm sept. 1965

127 - DE WECK A.L. et BLUM G.

Recent clinical and immunological aspects of penicillin allergy.
Int. Arch. Allergy 1965 27:221 256.

128 - WELCH H., LEWIS C.N., WEINSTEIN H., BOECKMAN B.B.

Severe reactions antibiotics
Antibiotic Med. 1957 4:800

129 - ZIMMERMAN M.C.

Chronic penicillin urticaria from dairy products proved by penicillinase cures
Arch. Dermatology (Chicago) 1959 79:1

130 - Penicillin sensitivity (Editorial)
J. AMA 1964 189:633-634.

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
– PARIS Vᵉ –
ODÉ 58-90